Aus der II. Medizinischen Klinik und
Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städt. Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med.Heinrich Bartelheimer

Über das Melanophorenhormon bei Hyperthyreosen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Horst Rensch

aus Berlin

1961

Druck:

Ernst - Reuter - Gesellschaft
der Förderer und Freunde der Freien Universität e.V.

Dissertations - Druckstelle

Berlin-Dahlem, Garystr. 45, Tel.: 76 52 61, App. 668

Aus der II. Medizinischen Klinik und
Poliklinik der Freien Universität Berlin
im Städt. Krankenhaus Westend

Direktor: Professor Dr.med.Heinrich Bartelheimer

Über das Melanophorenhormon bei Hyperthyreosen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Horst Rensch

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Helmut Selbach

Referent: Priv.Doz. Dr. med. Joachim Schmitt-Rohde

Korreferent: Professor Dr. med. Herxheimer

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität

Promoviert am: 27 März 1961

Meinen Eltern

gewidmet

Das Melanophorenhormon (MH), auch Intermedin genannt, im angelsächsischen Schrifttum MSH (melanophore stimulating hormone) oder MEH (melanophore expanding hormone), verdankt seine Benennung der Expansion der Melanophoren, die es bei den poikilothermen Wirbeltieren bewirkt. Im Blut des Menschen wurde es von JORES und anderen Untersuchern nachgewiesen.

Das Bildungsorgan des MH ist die Hypophyse. Die Bildungsstätte ist bei Kaltblütlern die pars intermedia. Bei Warmblütlern wird es im HVL gebildet (MORRIS, DOROTHY, LANDGREBE und MITCHELL), und zwar besonders dort, wo die basophilen Zellen überwiegen ("basophil cell invasion"). Inaktiviert wird es in der Leber (SHIZUME und IVIE). Als erster fällte ZONDEK das Hormon aus dem Serum und extrahierte den Niederschlag quantitativ mit Essigsäure. Dieses Verfahren wurde später von JORES und SULMAN in ähnlicher Weise übernommen. JOHNSON und HÖGBERG isolierten es von den übrigen Polypeptiden des Serums durch Anionenaustauscher. Die Synthese des MH ist bisher nicht gelungen.

Beim Menschen ist keine Funktion des MH bekannt. Auffallend ist aber die Melanodermie bei Patienten mit ACTH-Überproduktion (Morbus Addison, Cushing-Syndrom, Graviditat), die Anlass gab, das Serum bei solchen Fällen auf einen vermehrten MH-Gehalt zu untersuchen.

Tatsächlich fanden JOHNSON und HÖGBERG 1953 ein verstärktes Auftreten von MH im Serum von Patienten mit primärem Morbus Addison, beim Cushing-Syndrom, in der Gravidität und bei maximalem Stress.

Die Injektion von sehr geringen ACTH-Mengen bewirkt bei Fröschen eine Expansion der Melanophoren (JOHNSON und HÖGBERG, SULMAN). Diese Tatsache veranlasste SULMAN, einer noch nicht isolierten Fraktion des ACTH eine melanophorenwirksame Eigenschaft zuzuschreiben.

1954 stellten FISCHER, KÜRSTEN, GIERSBERG und MODES das MH durch Elektrophorese und zweidimensionale Papierchromatographie aus Rückständen der ACTH-Gewinnung (Hoechst) dar. Die Substanz zeigte im Sayers-Test keine ACTH-Wirkung mehr. Auch LEE und LERNER konnten 1956

aus Schweinshypophysen papierelektrophoretisch zwei verschiedene melanophorenwirksame Substanzen trennen, die als alpha- und beta-MSH bezeichnet wurden. Eine ACTH-Wirkung dieser Stoffe konnte nicht festgestellt werden. Hiermit dürfte bewiesen sein, dass entgegen SULMAN sowie JOHNSON und HÖGBERG das MH keine besondere Fraktion des ACTH ist, sondern dass es sich um zwei verschiedene Hormone handelt, die eventuell auf den gleichen physiologischen Reiz ausgeschüttet werden. (FISCHER und Mitarb.). Für die Verschiedenheit der Hormone sprechen auch die Befunde von MIALHE-VOLOSS.

Das MH wurde nicht nur im HVL, sondern bei Warmblütlern auch im Hypophysenzwischen- und hinterlappen gefunden (ZONDEK, SULMAN, LEE und LERNER, MIALHE-VOLOSS u.a.). LEE und LERNER fanden das stärker wirksame alpha-MSH im HHL des Hundes. Von FISCHER und Mitarb., HENFEY und PURVIS und anderen Untersuchern stammen Angaben über die Aminosäuren, aus denen sich das MH zusammensetzt. Bei dem alpha-MSH handelt es sich um ein basisches Polypeptid, während das beta-MSH ein saures Polypeptid ist (ANGELAKOS, DEUTSCH und LOEW).

Die Wirkung des MH an den Melanophoren ist spezifisch (SULMAN). Mit peripheren Hormonen und einer grossen Anzahl von biogenen Aminen fand dieser Autor keine Melanophorenwirksamkeit. Nur mit glandotropen Hormonen, besonders ACTH, konnte er eine Wirkung erzielen, die aber nach den heutigen Kenntnissen über die chemische Spezifität des MH durch Verunreinigungen mit diesem hervorgerufen sein dürfte. Der osmotische Druck einer auf Melanophorenwirksamkeit zu untersuchenden Lösung spielt keine Rolle (THING).

Für eine ganze Reihe pathologischer Zustände ist heute ein vermehrtes Auftreten des MH im Serum des Menschen bekannt. Diese Untersuchungen wurden vor allen Dingen von JOHNSON und HÖGBERG sowie von SULMAN durchgeführt. Es zeigt sich dabei, dass bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle eine Irritation des HVL vorliegt. JOHNSON und HÖGBERG konnten auch nachweisen, dass im entgegengesetzten Fall, beim Panhypopituitarismus, das MH nicht zu finden ist.

Eine tabellarische Übersicht soll die wichtigsten heute bekannten Tatsachen über das MH noch einmal zusammenfassen.

Übersicht über das Melanophorenhormon

Synonyma	:	Intermedin, MSH, MEH.
Bildungsstätte	:	HVL, basophile Zellen des beta-Typs.
Vorkommen	:	In der gesamten Hypophyse.
Wirkung	:	Bei Kaltblütlern Expansion der Melanophoren. Bei Warmblütlern unbekannt. Beteiligung am Pigmentstoffwechsel vielfach vermutet.

Inkretion: : Bei Kaltblütlern durch Licht und Farbreize. Bei Warmblütlern nur im Zusammenhang mit glandotropen Hormonen bekannt.

Inaktivierung : In der Leber.

Chemie : Alpha-MSH = basisches Polypeptid
Beta-MSH = saures Polypeptid

Aminosäurenzusammensetzung nach FISCHER und Mitarb.: Glykokoll, Threonin, Alanin, Serin, Valin, Leucin bzw. Isoleucin sowie Arginin und Lysin.

Aminosäurenzusammensetzung nach BENFEY und PURVIS: Alanin, Arginin, Asparaginsäure, Cystin, Glutaminsäure, Glycin, Histidin, Isoleucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Threonin, Tryptophan, Tyrosin, Valin.

Fragestellung

Die normale Funktion der Hypophyse ist gekennzeichnet durch die abgestimmte Wechselwirkung zwischen glandotroper und peripherer Hormonausschüttung, so dass also nach HOFF Hypophyse und periphere Hormondrüsen in einem Funktionskreis liegen. Für das System HVL-NNR ist wahrscheinlich gemacht worden, dass eine synchrone Ausschüttung von ACTH und MH vorliegt (JOHNSON und HÖGBERG, SULMAN, FISCHER und Mitarb., HAUK).

Schon 1943 haben BARTELHEIMER und RISCHKE versucht, vom primären Pankreasdiabetes den hypophysär ausgelösten abzugrenzen und dabei gezeigt, dass die MR hierbei interessante Differenzierungsmöglichkeiten bietet. Aus dem BARTELHEIMERschen Arbeitskreis konnte HAUK diese Ergebnisse bestätigen. Ausserdem fand er einen vermehrten MH-Gehalt des menschlichen Blutserums im vegetativen Insulinschock und vermutet, dass in diesem regulativ vermehrt ACTH und damit gleichzeitig MH ausgeschüttet wird.

Nachdem also bekannt war, dass im System HVL-NNR bzw. in dem den Kohlehydrat-Stoffwechsel regulierenden Funktionskreis bei einer vermehrten Inkretion des ACTH auch das MH vermehrt nachgewiesen wurde, war es naheliegend, auch bei Patienten mit Hyperthyreosen nach einem verstärkten MH-Gehalt des Serums zu suchen. So hatte SULMAN unter seinem grossen Untersuchungsmaterial, das unter anderem die Ergebnisse von HAUK bestätigt, 11 Hyperthyreosen, bei denen er in 3 Fällen eine positive MR fand.

Nach HORST, ULLERICH und anderen kann bei der Kombination von Hyperthyreose und Exophthalmus auf eine hypophysär bedingte Entstehung der Hyperthyreose geschlossen werden. Im folgenden sollen die durch hypophysäre Stimulation der Schilddrüse entstandenen Hyperthyreosen sekundäre, die übrigen primäre genannt werden.

In dieser Arbeit soll untersucht werden, ob eine Unterscheidung zwischen primären und sekundären Hyperthyreosen mit Hilfe der MR möglich ist und ob sich Beziehungen zwischen der Melanophorenreaktion und dem Vorliegen eines Exophthalmus ergeben. Bei der bisher unbekannten Wirkung des MH erscheint die Frage berechtigt, ob eine Beziehung oder Identität zwischen EPS (Exophthalmos producing substance) und MH besteht.

Im Verlaufe der Arbeit ergab sich die Gelegenheit, bei 10 Patienten den MH-Gehalt des Serums vor und nach einer Radiogoldimplantation in den HVL zu untersuchen.

HAUK machte darauf aufmerksam, dass die MR einen Hinweis auf den Funktionszustand der Hypophyse bieten kann, und so war es auch in diesem Zusammenhang interessant, ob sich mit Hilfe der MR eine hypophysäre Funktionseinschränkung objektivieren lässt. Gleichzeitig sollte in diesen Fällen darauf geachtet werden, ob sich klinisch eine Funktionseinschränkung der Schilddrüse mit einem entsprechenden Abfall des MH-Gehaltes im Serum bemerkbar macht.

METHODIK

Die Wirkung des MH kann auf verschiedene Weise geprüft werden. Allen Methoden ist gemeinsam, dass letztlich die Ausbreitung der Melanophoren beurteilt wird. Als Testtiere werden verschiedene Froscharten benutzt. HOGBEN und SLOME beobachteten mikroskopisch die Interdigitalmembranen des lebenden Frosches und stellten zur genaueren Messung einen Melanophoren-Index auf.

Von RODEWALD stammt ein Farbschema zur Beurteilung der gesamten Haut des lebenden Frosches. Ausserdem existieren eine Reihe von Modifikationen photoelektrischer Messungen der Hautreflexion (SHIZUME, THING, FRIEDEN). Es wäre naheliegend, das Hormon nach dem Verfahren von FISCHER und GIERSBERG papierchromatographisch zu isolieren und photometrisch zu bestimmen. GIERSBERG meint aber, dass die Konzentration im Serum dazu nicht ausreichend sei (pers. Mitt.).

Bei der hier vorliegenden Arbeit wurde folgendermaßen verfahren:

Von jedem Patienten wurden 20 ccm Blut zur Untersuchung entnommen. Die Aufarbeitung erfolgt nach einem von JOHNSON und HÖGBERG angegebenen Verfahren in der Modifikation nach HAUK. Das Blut wurde zentrifugiert und die jeweils etwa 8 ccm Serum mit 20 %iger Trichloressigsäure enteiweisst. Nach erneutem Zentrifugieren (15 Minuten) wurde die enteiweisste Lösung mit 2 ccm einer 5n-Schwefelsäure versetzt und anschliessend unter ständigem Umrühren tropfenweise gesättigte Phosphorwolframsäure hinzugefügt, bis kein Ausfall mehr erfolgte. In dem Niederschlag befindet sich mit den übrigen Polypeptiden des Serums das MH. Im Eisschrank wurde dieses Gemisch bis zum nächsten Tag stehengelassen und dann erneut zentrifugiert. Der Niederschlag wurde in 2 ccm n/10-Natronlauge gelöst und 15 Minuten geschüttelt. Zur Neutralisation der Phosphorwolframsäure erfolgte ein Zusatz von einigen Tropfen gesättigter Bariumlauge. Der Niederschlag wurde abzentrifugiert und der pH der so gewonnenen klaren Lösung korrigiert. Der pH musste so eingestellt werden, dass er zwischen 6,8 und 7,2 lag. Der MH-Gehalt von 1 ccm dieser Lösung entsprach dann dem von 10 ccm Blut.

Die als Testtiere benutzten Grasfrösche (rana temporaria) mussten mindestens 4 cm Rückenlänge und ein Mindestgewicht von 5 g haben. Die Frösche wurden in Glasgefässen von 10 - 12 cm Durchmesser gehalten. Alle zwei Tage wurde das Wasser erneuert, das in den Gefässen einen Stand von ca. 2 cm hatte. Die Haltung erfolgte einzeln.

Die Testtiere standen in unmittelbarer Nähe des Fensters. Die Unterlage war mit weissem Papier bedeckt. Die Raumtemperatur lag zwischen 16 und 20 Grad C.- Nachts wurden die Frösche durch eine mattierte Glühbirne von 100 Watt beleuchtet. Um exogene Noxen auszuschliessen, erfolgte keine Fütterung.

Nach etwa 4 Tagen waren die Tiere helladaptiert. Nach einem Verfahren von HAUK wurden die Frösche durch Injektion von 0,01 ACTH in den Rückenlymphsack auf ihre Brauchbarkeit für die Versuchswecke getestet. Diejenigen, die nicht innerhalb von 10 Minuten eine maximale Expansion der Melanophoren zeigten, wurden für die eigentlichen Versuche nicht verwendet. Nach vollständiger Helladaptation konnten die Frösche für die Testungen auf MH gebraucht werden.

Je 1 ccm der zu untersuchenden Stammlösung wurde 2 Fröschen (A und B) in den Rückenlymphsack injiziert. Ein dritter Frosch (C) erhielt zur Kontrolle 1 ccm 0,6 %iger physiologischer Kochsalzlösung ebenfalls in den dorsalen Lymphsack. In keinem Falle kam es bei den Kontrollen zu einer deutlichen oder gar positiven MR. Die Injektion erfolgte mit 1 ccm Rekordspritzen und Kanülen Nr. 16 - 20. Die Injektion geschah durch den Glutäus in den dorsalen Lymphsack, um ein Ausfliessen aus der sich schlecht schliessenden Hautöffnung zu verhindern.

Die Beurteilung der MR an der gesamten Haut des lebenden Frosches erfolgte nach einem von RODEWALD vorgeschlagenen Farbschema, das auch von SULMAN in abgewandelter Form für den Laubfrosch (hyla arborea) benutzt wurde. (Tab. 1).

Die stärkste Expansion der Melanophoren war in den meisten Fällen zwischen 45 und 60 Minuten zu beobachten.

Verdunklungsgrad	Froschfarbe	Ausfall der MR
0	hell angepasst	-
1	gelb-grün	-
2	leicht grün	-
3	schmutzig grün	(+)
4	dunkeloliv	+
5	matt schwarz	++
6	glänzend schwarz	+++

Tab. 1 Schema zur Beurteilung der MR (RODEWALD)

Mit dieser Methodik wird allerdings nur ein bestimmter Konzentrationsbereich des MH erfasst. Liegt die Konzentration an MH unter diesem, so reagieren die Melanophoren nicht mehr erkennbar auf das Hormon. Liegt die Konzentration darüber, kann die bereits erreichte maximale Expansion nicht mehr gesteigert werden. Diese beiden Möglichkeiten sollen im folgenden Schema als unterschwellige bzw. als überschwellige MH-Mengen gekennzeichnet werden.

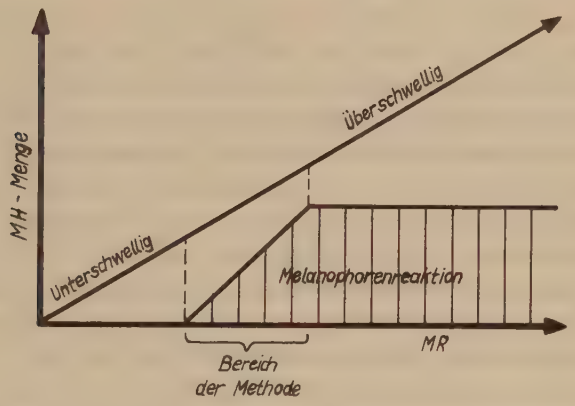

Abb. 1 Abhängigkeit der MR von der MH-Konzentration

In Vorversuchen wurde zunächst geprüft, ob Thyroxin oder Thyreotropin (TSH) einen Einfluss auf die Melanophorenausbreitung zeigen. Eine Thyroxininjektion entsprechend 10 mg frischer Schilddrüse in den Rückenlymphsack von Fröschen ergab in keinem Fall eine positive MR. Die Verabfolgung einer Mäuseeinheit Thyreotropin führte ebenfalls zu keinen sichtbaren Veränderungen. SULMAN konnte mit einer Thyroxinininjektion ebenfalls keine Wirkung nachweisen.

UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

A: MR bei 15 Patienten mit Hyperthyreose bzw. in einem Fall bei einem Cushing-Syndrom, das sich nach der Strumektomie einer inkretorisch aktiven Struma entwickelte.

B: MR bei 10 Patienten vor und nach einer Radiogoldimplantation (RGI) in den HVL.

A.

Von 15 Patienten mit Hyperthyreose bzw. in einem Fall (Nr. 9) mit einem Cushing-Syndrom nach Strumektomie einer inkretorisch aktiven Schilddrüse wurde in neun Fällen eine positive MR gefunden. Diese neun positiven Fälle liessen zwar einen Zusammenhang zwischen dem Ausmass der Hyperthyreose bzw. dem Bestehen eines Exophthalmus und dem Ergebnis der MR nicht erkennen, denn in beiden Gruppen, der mit positiver Reaktion und der mit negativem Ergebnis, waren leichte und schwere Fälle bzw. Patienten mit und ohne Exophthalmus zu finden. Die genauere Analyse ergab jedoch, dass in fünf der neun positiven Fälle deutliche Hinweise für eine ursächliche Beteiligung des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems bei der Entstehung der Hyperthyreose vorhanden sind, während in keinem der sechs negativen Fälle entsprechende Beobachtungen gemacht werden konnten, wenn man einmal von dem Bestehen eines Exophthalmus absieht.

So entwickelte sich beim Fall Nr. 3 die Hyperthyreose im Anschluss an eine Meningo-Encephalitis auf Grund eines diencephalo-hypophysären Reizzustandes. Bei einem anderen Patienten (Nr. 4) bestand eine paranoische Psychose und ein erheblicher Hydrocephalus ext. und int.. Die zentrale Stimulation der Schilddrüse besitzt in diesem Falle hohe Wahrscheinlichkeit. Eine andere Patientin (Nr. 5) hatte eine nur leichte Hyperthyreose, jedoch einen schweren Exophthalmus, der klinisch als hypophysogen zu deuten war. Bei den übrigen Patientinnen mit positiver MR ist

die hypophysäre Beteiligung noch deutlicher. Im Fall Nr. 8 stand die Hyperthyreose im Zusammenhang mit einer Akromegalie.

In dem anderen Fall (Nr. 9) entstand nach der Strumektomie einer inkretorisch aktiven Struma das Bild eines Cushing-Syndroms auf Grund einer hypophysären Überfunktion. Eine Schilddrüsenüberfunktion bestand seit der Strumektomie nicht mehr.

Mit Ausnahme der Fälle 8 und 9 wurden die übrigen 13 nach JAHN in kompensierende und dekompensierende Hyperthyreose eingeteilt. Unter kompensierenden Hyperthyreosen versteht JAHN solche, die als Folge einer gesteigerten Thyreotropinwirkung, also nach der üblichen Nomenklatur sekundär entstanden sind. Dekompensierende Hyperthyreosen nennt er diejenigen, die ihre Ursache in einer primären Schilddrüsenüberfunktion haben und bei denen, dem endokrinen Regulationsmechanismus entsprechend, die vermehrte Tyroxinausschüttung die Thyreotropinbildung des HVL hemmt. Zu den Bezeichnungen kompensierend bzw. dekompensierend kommt er auf Grund der verschiedenen Auswirkungen der beiden Formen auf das übrige Endokrinium bzw. auf das vegetative System.

Bei dieser Einteilung zeigte sich, dass von den beiden Fällen mit positiver MR 5, von den negativen dagegen nur 1 Fall einer kompensierenden Hyperthyreose entsprechen.

Tab. 2 und Abb. 2 geben einen Überblick über die untersuchten 15 Fälle.

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Diagnose	MR	GU	Exophthalm.	Radiojodtest	Hyperthyreose komp.	Hyperthyreose dekomp.	Anhalt für HVL-Überfunktion
1	GRE	♀	52	Hyperthyreose	+	+71%	−	+ +		×	
2	GÜ	♀	67	Hyperthyreose	+	+67%	+	+ +	×		
3	HE	♀	30	Thyreotoxikose	+	+34%	−	+	×		+
4	SCH	♂	56	Bronchopneum. M. Basedow	+	+73%	+			×	+
5	ZI, M	♀	41	L. Hyperthyreose Hypophys. Exophth.	+	+19%	+		×		+
6	ZI, R	♀	30	L. Thyreotoxikose	+ +	+19%	−	+	×		
7	DI	♂	57	L. Hyperthyreose	+		+	+	×		
8	DRO	♀	50	Akromegalie	+	+43%	+	+			+
9	ME	♀	33	HVL-Überfunktion	+	- 3%	+				+
10	BR	♀	65	starke Hyperthyreose	−	+35%	−	+		×	
11	ECK	♀	56	Hyperthyreose	−		−	+		×	
12	HO	♀	29	starke Hyperthyreose	−	+78%	+	+		×	
13	AL	♀	36	Hyperthyreose	−	+57%	−		×		
14	GÖ	♀	67	Hyperthyreose Osteomalazie	−	+17%	−	+		×	
15	WO	♀	19	Hyperthyreose	−		+	+		×	

Tab. 2 Ausfall der MR bei 15 Patienten mit Hyperthyreose bzw. in Fall 9 mit HVL-Überfunktion (Cushing-Syndrom).

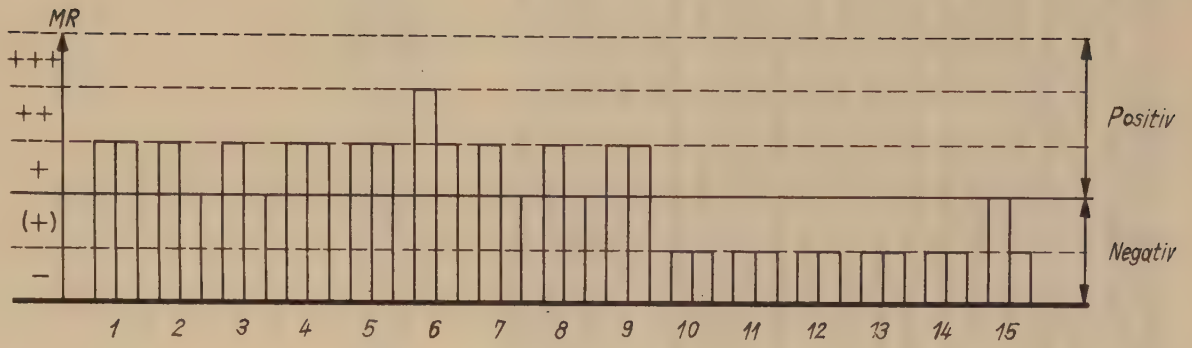

Abb. 2 Melanophorenreaktion bei 15 Patienten mit Hyperthyreose bzw. in Fall 9 mit Cushing-Syndrom nach Strumektomie. (Doppelbestimmungen)

B.

In der Hälfte der Fälle war vor der RGI (Radiogold-implantation)ein positiver Ausfall der MR zu beobachten. Bei der zweiten Prüfung der MR, eine Woche nach der RGI, kam es in allen Fällen, die vor der Implantation eine positive MR ergaben, zu einem deutlichen Abfall. In keinem der Fälle konnte nach der RGI noch eine positive MR festgestellt werden. Bemerkenswert ist dabei, dass die übrigen Untersuchungen im Hinblick auf die Schilddrüsenfunktion über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten keine Unterfunktion dieses Organs erkennen liessen. Bei keinem dieser Patienten entwickelte sich ein Myxödem, der Grundumsatz fiel nicht ab, und das Serumcholesterin verriet keinen Anstieg, so dass unter Zugrundelegung dieser Untersuchungen nicht auf einen Ausfall der Sekretion thyreotropen Hormons geschlossen werden kann.

Eine Übersicht über den Ausfall der MR bei dieser Patientengruppe geben Tab. 3 und Abb. 3.

Nr.	Name	Geschl.	Alter	Verdunklungsgrad (Rodewald)						Ausfall von		Anhalt für HVL-Überfunktion (vor R61)	Diagnose
				A_1	B_1	C_1	A_2	B_2	C_2	MR_1	MR_2		
1a	GRE	♀	41	1	1	0	1	0	1	−	−	−	Mammakarzinom
2a	MÜ	♀	62	3	3	0	1	0	0	(+)	−	−	Hypernephrom
3a	NAU	♂	61	1	0	1	1	0	0	−	−	−	Melanosarkom
4a	SA	♀	46	4	3	1	3	2	0	+	(+)	+	Mammakarzinom
5a	KI	♀	56	5	4	1	1	0	0	++	−	−	Mammakarzinom
6a	GRA	♀	37	4	3	1	2	1	0	+	−	−	Mammakarzinom
7a	DRO	♀	50	5	4	0	3	2	1	++	(+)	+	Akromegalie
8a	HE	♀	28	0	1	0	0	1	1	−	−	+	Akromegalie
9a	OP	♀	62	2	4	1	0	1	0	+	−	−	Mammakarzinom
10a	SCH	♀	51	1	0	1	0	1	1	−	−	−	Mammakarzinom

Tab. 3 Verdunklungsgrad und MR bei 10 Patienten vor (A_1 und B_1 MR) und nach (A_2 und B_2 MR_2) Radiogoldimplantation in den HVL.

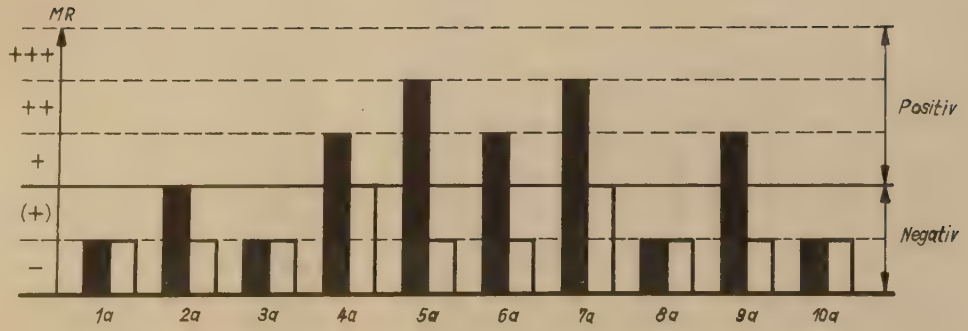

Abb. 3 Melanophorenreaktion bei 10 Patienten vor (schwarze Säule) und nach (weiße Säule) Radiogoldimplantation in den HVL.

DISKUSSION

Die Untersuchung der MR bei Hyperthyreosen führte zu dem Ergebnis, dass bei insgesamt 9 positiven Reaktionen in 5 Fällen gleichzeitig klinische Hinweise für eine Beteiligung des Hypophysen-Zwischenhirnsystems an der Entstehung der Hyperthyreose vorhanden waren. Bei 6 negativen Reaktionen fanden sich in keinem Falle derartige Anzeichen. Soweit so kleine Zahlen Schlussfolgerungen zulassen, scheint für den positiven Ausfall der MR also die hypophysäre Entstehung der Hyperthyreose von ursächlicher Bedeutung zu sein. Offenbar erfolgt im Falle einer erhöhten Thyreotropininkretion auch eine vermehrte Ausschüttung von MH. Eine positive MR bei Hyperthyreosen macht also deren zentralbedingte Entstehung wahrscheinlich.

Nachstehende synoptische Darstellung soll die geschilderten Zusammenhänge verdeutlichen.

Melanophoren-reaktion	+	+	+	+	+	+	+	+	+						
Klinischer Anhalt für HVL-Überfunktion		+	+	+			+	+							
Kompensierende Hyperthyreose n. JAHN	+	+		+	+	+							+		
Exophthalmus		+		+	+		+	+	+			+			+
Fall Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Tab. 4 Synopsis der 15 Hyperthyreosefälle.

Während nach den vorliegenden Ergebnissen eine positive MR im Zusammenhang mit einer Hyperthyreose für deren hypophysogene Entstehung spricht, kann eine negative Reaktion eine zentrale Stimulation der Schilddrüse nicht ausschließen.

Bisher wurde das MH bei Hyperthyreosen nur von SULMAN nachgewiesen, der bei 11 Patienten dreimal einen positiven Ausfall der Reaktion fand. Diese Ergebnisse wurden von SULMAN allerdings nicht näher diskutiert.

BARTELHEIMER und RISCHKE konnten schon 1943 zeigen, dass die MR beim hypophysär ausgelösten Diabetes mellitus positiv war und daher zur Abgrenzung der einzelnen Diabetesformen beitragen könne. Später wurde von einer Reihe von Autoren gefunden, dass das MH bei erhöhter Aktivität des HVL zusammen mit dem ACTH ausgeschüttet wird (JOHNSON und HÖGBERG, FISCHER u. Mitarb., SULMAN, HAUK).

Bei diesem phylogenetisch alten Hormon, wie GIERSBERG es nennt, ist sein Nachweis bei HVL-Überfunktion nicht überraschend, in seiner Bedeutung jedoch weitgehend unklar, da beim Menschen bisher eine endokrine Funktion des MH nicht bewiesen ist. Von Interesse kann der diagnostische Wert der MR bei Hyperthyreosen sein, und zwar in den Fällen, bei denen es auf Grund des klinischen Bildes nicht möglich ist, eine sichere Differentialdiagnose zwischen primärer und sekundärer, also hypophysär ausgelöster Hyperthyreose zu treffen. Die Differenzierung dieser beiden Formen ist ja wegen der verschiedenen therapeutischen Konsequenzen von entscheidender Bedeutung (JAHN, BRICAIRE u. Mitarb., HOFF u.a.).

Eine Beziehung zwischen dem Ausfall der MR und dem Vorhandensein eines Exophthalmus wurde nicht gefunden. Unter den 9 MR-positiven Fällen fanden sich 6, unter den 6 MR-negativen 2 Patienten mit einem Exophthalmus. Auf Grund dieser Verschiedenheit im Verhalten der beiden Hormone ist eine Beziehung oder gar Identität zwischen dem MH und dem EPS nicht wahrscheinlich.

Ebenso war nicht in jedem Falle einer hypophysär entstandenen Hyperthyreose ein Exophthalmus vorhanden. Von 8 sekundär entstandenen Hyperthyreosen hatten 2 keinen Exophthalmus. Setzt man voraus, dass in diesen beiden Fällen keine Störung im Bereich des Erfolgsorgans, also dem retrobulbären Gewebe der Orbita vorlag, so dürfte diese Beobachtung den experimentellen Ergebnissen von DOBYNS und STEELMAN entsprechen, nach denen TSH und EPS nicht identisch sind oder gleichzeitig vermehrt ausgeschüttet werden.

Von den Ergebnissen der MR bei Radiogoldimplantation in die Hypophyse bietet der Fall Nr. 7a (Tab. 3) interessante Ergänzungen zur eben besprochenen Patientengruppe. Bei dieser Patientin bestand eine Akromegalie mit einer sekundären Hyperthyreose. Die MR war hier positiv vor der RGI, negativ eine Woche nach der RGI. Es zeigt sich hier wieder eine positive MR bei einer sekundären Hyperthyreose. Im Zusammenhang mit der Akromegalie hatte die Patientin einen hypophysär ausgelösten Diabetes mell., was in Hinsicht auf die Ergebnisse von BARTELHEIMER und RISCHKE von Interesse ist. Bei einem weiteren Akromegaliefall (Nr. 8a) fand sich keine positive MR. Bis auf einen nur im Glukosebelastungsversuch zur Darstellung kommenden latenten Diabetes mell. bestanden hier keine weiteren endokrinen Veränderungen. Eine vor der RGI positive MR wurde weiterhin gefunden bei 4 Patientinnen mit einem Mammakarzinom. Nur bei einem dieser Fälle bestanden deutliche Veränderungen im Endokrinium. Die Patientin wies einen latenten Diabetes mell., eine Hyperkalzämie und eine erhöhte 17-Ketosteroidausscheidung auf, so dass auch hier hypophysäre Ursachen für die positive MR wahrscheinlich sind. Eine Woche nach der RGI war in allen 10 untersuchten Fällen kein MH mehr nachzuweisen. Inwieweit diese Befunde zur Beurteilung partiell zerstörter Hypophysen herangezogen werden können, lässt sich nicht mit Sicherheit aussagen, da besonders hinsichtlich der Schilddrüsenfunktion klinisch keine Ausfälle gefunden wurden. Die Ausschüttung bzw. Produktion von MH wird jedenfalls durch eine RGI in den HVL deutlich gehemmt.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 15 untersuchten Patienten mit einer Hyperthyreose wurde in 9 Fällen eine positive Melanophorenreaktion gefunden. In 8 der positiven Fälle bestanden entweder klinische Hinweise für eine hypophysäre Stimulation der Schilddrüse oder sie entsprachen einer kompensierenden Hyperthyreose nach JAHN. Eine positive MR spricht also für eine sekundäre, hypophysär ausgelöste Hyperthyreose. Eine synchrone Ausschüttung von MH und EPS bzw. eine Identität der beiden Hormone ist auf Grund der vorliegenden Ergebnisse nicht wahrscheinlich. Ebenso sprechen die Befunde für eine unterschiedliche Inkretion von TSH und EPS.

In 5 von 10 untersuchten Fällen mit einer Radiogoldimplantation in den HVL fand sich vor dieser eine positive MR, während eine Woche nach der Implantation in allen 10 Fällen die Reaktion negativ war. In diesen Fällen konnte eine eindeutige Einschränkung der MH-Inkretion nach der RGI festgestellt werden. Eine Aussage über den Funktionszustand der Hypophyse erlaubt die MR in diesen Fällen jedoch nicht.

LITERATURVERZEICHNIS

1. ANGELAKOS,E.T.,S.DEUTSCH,E.R.LOEW: Melanocyte Stimulating Hormone Activity of Different Pituitary Preparations. Proc. Soc. Exp. Biolog. Med.,N.Y. 96 (3) 1957

2. BARTELHEIMER,H.C.Th.,I.RISCHKE: Die Blut-Melanophorenreaktion bei verschiedenen Formen von Diabetes und Hypertonie. Z.f.klin.Med. 143, 675, 1943

3. BENFEY,B.C.,J.L.PURVIS: Purification and Amino Acid Composition of M.e.H. from Hog Pituitary Gland. J. Amer. chem. Soc. 77 (19) 1955

4. DIESS.: Purification and Amino Acid Analysis of M.s.H. from Hog and Ox Pituitary Gland. Biochem.J.,London, 62, 588, 1956

5. ERICAIRE,H.,J.LEPRAT: Die Behandlung der Basedowkrankheit. Dtsch.med.J. 9 (3) 1958

6. DOBYNS,B.M.,S.L.STEELMAN: The Thyreoid Stimulating Hormone of the Anterior Pituitary as Distinct from the Exophthalmos Producing Substance . Endocrinology 52 (6) 1953

7. FISCHER,H.,H.KÜRSTEN,H.GIERSBERG,R.MODES: Zur Chemie des Melanophorenhormons der Hypophyse. Naturwissenschaften 18,431,1954

8. FRIEDEN,E.H.,J.W.FISCHBEIN: An in vitro Bioassay for Intermedin. Arch.Biochem. 17,183,1948

9. HAUK,G.: Das Verhalten der Melanophorenreaktion während des vegetativen Insulinschocks. Inauguraldissertation, FU Berlin, 1956

10.HOFF,F.: Klinische Physiologie und Pathologie. G.Thieme Verlag, Stuttgart

11.HOGBEN,L.T.,D.SLOME: zit.n. E.THING,Acta endocr. Khvn, 10, 295, 1952

12.HORST,W.,K.ULLERICH: Hypophysen-Schilddrüsenerkrankungen und endokrine Ophthalmopathie. Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1958

13.JAHN,D.: Diagnostische und therapeutische Folgerungen aus der Stellung der Hyperthyreosen im endokrinen System. Dtsch.med.J. 6 (19/20) 1955

14.JOHNSON,S.,B.HÖGBERG: The occurence of the melanophore hormone in serum fromhuman subjects in different pathological conditions and its relation to corticothrophin Acta endocr., Khvn., 13, 325, 1953

15.JORES,A.: Über das Melanophorenhormon. Klin.Wschr. 1932, 2116

16.LEE,T.H.,A.B.LERNER: Isolation of Melanocyte-Stimulating Hormone from Hog Pituitary Gland.
J.Biol.Chem.,Baltimore, 221, 943, 1956

17.MIALHE-VOLOSS,C.: Posthypophyse et Active corticothrophe. Acta endocr., K'hvn., 28, Suppl.35, 9, 1958

18.MORRIS,C.J.,O.R.RUSSEL,S.DOROTHY,F.W.LANDGREBE, The melanophore-expanding and corticothrophic activity of human pituitary tissue. J.Endocr. 14, 1956

20.RODEWALD,W.: Die Eigenschaften des das Melanophorenhormon bindenden Stoffes im Karzinomserum.
Dtsch.med.Wschr. 1271, 1937

21.SHIZUME,K.,A.B.LERNER: In vitro Bioassay for the Melanocyte Stimulating Hormone. Endocrinology 54,5,1954

22.SHIZUME,K.,M.IRIE: The Role of the Liver in the Inactivation of the Melanocyte-Stimulating Hormone in the Body. Endocrinology 61,5, 1957

23.SULMAN,F.G.: The effect of ACTH on the frog chromatophores. Acta endocr., K'hvn.,10, 320, 1952

24.ders.: Standardisation of ACTH by the chromatophore test. Acta endocr., K'hvn., 11,1 1952

25.ders.: Chromatophorotropic activity of human blood: Review of 1200 cases.
J.Clin.Endocr., Springfield, 16, 6, 1956

26.SULMAN,F.G.,A.EVIATOR: The existence of two chromatophore hormones in the pituitary gland.
Acta endocr., K'hvn., 23,2, 1956

27.THING,E.: Melanophore reaction and adrenocorticotrophic hormone.I.
Acta endocr., K'hvn., 10, 295, 1952

28.ders.: Melanophore reaction and adrenocorticotrophic hormone. II.
Acta endocr., K'hvn., 11,74, 1952

29.ZONDEK,B.,H.KROHN: Zur Chemie, Darstellung und Biologie des Intermedins. Klin.Wschr. 1293, 1932

30.ZONDEK,H.: Die Krankheiten der endokrinen Drüsen.
Benno Schwabe u. Co. Verlag, Basel 1953

Herrn Professor Dr. med. H. Bartelheimer
danke ich für die freundliche Unterstützung
bei der Anfertigung der Arbeit.

Lebenslauf

Am 14. Juni 1934 wurde ich in Berlin als Sohn des Ingenieurs Bruno Rensch und seiner Ehefrau Gertrud Rensch, geb. Hoffmann, geboren.

Durch Kriegseinflüsse bedingt besuchte ich bis zum Jahre 1945 verschiedene Grundschulen. Ab 1945 war ich Schüler der Walther-Rathenau-Schule in Berlin-Grunewald, an der ich 1954 das Abitur bestand.

Seit dem Sommersemester 1954 studierte ich an der Freien Universität Berlin Medizin. An dieser Universität bestand ich auch 1957 die ärztliche Vorprüfung und im September 1960 die ärztliche Prüfung.

Seit dem Oktober 1960 bin ich als Medizinalassistent an der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Freien Universität Berlin tätig.